

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**CURSO DE MEDICINA**

**MONOGRAFIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TSH E O  
CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE**

**Nome dos alunos:**

**Aline Guimarães de Faria**

**Filipe Dias de Souza**

**Isabel Maria de Araújo Bezerra**

**Leonardo Ugulino de Araújo Neto**

**Campina Grande, 13 de novembro de 2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**CURSO DE MEDICINA**

**MONOGRAFIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TSH E O  
CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE**

**Nome dos alunos:**

**Aline Guimarães de Faria**

**Filipe Dias de Souza**

**Isabel Maria de Araújo Bezerra**

**Leonardo Ugulino de Araújo Neto**

Monografia a ser apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande sob orientação da professora **Dra. Maria Roseneide dos Santos Torres**

**Campina Grande, 13 de novembro de 2013**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**CURSO DE MEDICINA**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA SETORIAL HUAC

A849

Associação entre a concentração sérica de TSH e o  
Carcinoma Papilífero de Tireoide / Isabel Maria de Araújo Bezerra...  
[et al.] – Campina Grande, 2013.

xxf.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal  
de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,  
Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina,  
Campina Grande, 2013.

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Roseneide dos Santos Torres.

1. Hormônio.      2. TSH - hormônio.      3. Tireoide.      4.  
Carcinoma Papilífero de Tireoide.      I. Bezerra, Isabel Maria de  
Araújo.      II. Faria, Aline Guimarães de.      III. Souza, Filipe Dias  
de.      IV. Araújo Neto, Leonardo Ugulino de.

CDU 616.441+577.175.4

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Dra. MARIA ROSENEIDE DOS SANTOS TORRES**

**PROFESSORA DOUTORA DA UFCG**

**MSc. ALBERTO JOSÉ SANTOS RAMOS**

**PROFESSOR MESTRE DA UFCG**

Monografia a ser apresentada para banca examinadora como parte dos requisitos necessários para conclusão do curso de medicina da Universidade Federal de Campina Grande sob orientação da professora **Dra. Maria Roseneide dos Santos Torres.**

**Campina Grande, 13 de novembro 2013.**

## DEDICATÓRIA

Dedicamos esta monografia aos nossos pais que sempre estiveram ao nosso lado durante toda a nossa vida, especialmente na difícil jornada acadêmica, sempre nos incentivando e acreditando em nosso potencial.

## **AGRADECIMENTOS**

A nossos pais e familiares, pelo apoio constante aos nossos projetos e pelo amparo emocional nos momentos difíceis.

À Dra Maria Roseneide dos Santos Torres, por ter aceitado nos orientar e nos transmitir um pouco do seu conhecimento, contribuindo de forma essencial a nossa formação acadêmica e principalmente na construção desse projeto.

Às diretoras da UNILAP e todo o corpo de funcionários da empresa, que nos proporcionaram a coleta dos dados dos pacientes e nos acolheram tão bem nas dependências do laboratório

Às alunas Aline Lemos Barros e Carla Emília, que construíram conosco o projeto e participaram de forma ativa durante todo o processo.

Nosso muito obrigado!

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>14</b>
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	14
5.2	AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DA PRESENÇA DE CPT	15
5.3	AVALIAÇÃO DO CPT EM FUNÇÃO DE VARIÁVEIS SÓCIO DEMOGRÁFICAS	17
5.4	AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DO CPT EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO E FEMININO	18
5.5	AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DA IDADE DOS PARTICIPANTES	20
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>24</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>32</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Sistema Bethesda e categorias diagnósticas recomendadas.....	pág. 4
<b>Tabela 2</b> - Sistema Bethesda – Risco de malignidade e recomendações clínicas.....	pág.5
<b>Tabela 3</b> - Avaliação dos nódulos quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade.....	pág. 13
<b>Tabela 4</b> - Relação benignidade e malignidade avaliada por PAAF e/ou histopatológico.....	pág 14
<b>Tabela 5</b> - Avaliação do nível de TSH em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade.....	pág 14
<b>Tabela 6</b> - Avaliação dos níveis intervalados de TSH (tercis) em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade.....	pág. 16
<b>Tabela 7</b> - Avaliação da ocorrência de Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) em função do sexo dos participantes.....	pág.17
<b>Tabela 8</b> - Avaliação da idade dos pacientes em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade.....	pág 18
<b>Tabela 9</b> - Avaliação do nível de TSH em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade em amostra masculina e amostra feminina.....	pág 19
<b>Tabela 10</b> - Avaliação do nível de TSH em função da ocorrência de Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT).....	pág. 21
<b>Tabela 11</b> - Avaliação do TSH em função da idade dos participantes.....	pág. 22



## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b> – Ficha de coleta de dados.....	pág. 32
--	---------

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CDT** – Carcinoma Diferenciado de Tireoide

**CPT** – Carcinoma Papilífero de Tireoide

**EGF** – Fator de crescimento epidérmico

**HGF** – Fator de crescimento de hepatócitos

**IGF** – Fator de crescimento insulina-símile

**LT4** – Levotiroxina

**PAAF** – Punção Aspirativa por Agulha Fina

**SBEM** – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

**Tg** – Tireoglobulina

**T3** – Triiodotironina

**T4I** – Tiroxina livre

**TSH** – Hormônio tireoestimulante

**US** – Ultrassonografia

## RESUMO

Evidências crescentes apontam a concentração sérica de TSH (Hormônio Tireo-estimulante) como um preditor independente para o diagnóstico de carcinoma de tireoide em portadores de doença nodular tireoidiana, porém os mecanismos subjacentes a este achado continuam inexplicados. Atualmente não está claro se o TSH está envolvido no desenvolvimento do câncer de tireoide, na sua progressão ou em ambos. Este estudo pretende contribuir para o esclarecimento desta questão. O objetivo principal é avaliar a correlação dos níveis de TSH com o surgimento de carcinoma papilífero de tireoide, e com isso estimar se é possível a utilização desse parâmetro como preditor do surgimento deste tipo de câncer. Uma análise retrospectiva foi realizada em um banco de dados pré-existente de pacientes atendidos em uma clínica particular de análise histopatológica, em Campina Grande – PB, do período de 2010 a 2012, que foram submetidos à investigação diagnóstica de nódulos tireoidianos através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e/ou exame histopatológico e que possuíam registro da concentração sérica de TSH antes dos procedimentos supracitados. Incluímos os pacientes com os níveis de TSH entre 0,5 a 5,0 µg/dl, valores entre os quais ainda não está bem estabelecido uma correlação com carcinoma papilífero de tireoide, destes excluímos aqueles com amostra não diagnóstica na análise da PAAF. Após a análise de 636 nódulos, não foi evidenciada uma relação entre maiores níveis de TSH com a ocorrência de doença nodular maligna na amostra total. No entanto, esta relação foi significativa quando analisamos somente o sexo feminino ( $p=0,03$ ). O sexo masculino não mostrou os mesmos resultados, possivelmente, por não se constituir de uma amostra numericamente significativa, podendo este fato ter influenciado na análise da amostra total. Além disso, foi encontrada uma relação entre menores níveis de TSH e achados benignos (Classe II de Bethesda) na PAAF. Não foi possível, estabelecer um ponto de corte a partir do qual temos um maior risco malignidade em pacientes com doença nodular, porém a relação ainda não pode ser negada. Estudos futuros poderão abordar mais especificamente este ponto.

**Palavras-chave:** TSH; Carcinoma papilífero de tireoide; PAAF; Fator preditor.

## ABSTRACT

Increasing evidences points to serum TSH (Thyroid Stimulating Hormone) as an independent predictor for diagnosis of thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid disease, but the mechanisms underlying this finding remain unexplained. Currently is not clear if the TSH is involved in the development of thyroid cancer, progression or both. This study aims to contribute for elucidation this issue. The main objective is evaluate the correlation of TSH levels with the emergence of papillary thyroid carcinoma, and if it is possible to estimate whether the use of this parameter as a predictor of the emergence of this type of cancer. A retrospective analysis was performed on patients' pre-existing database from private histopathology clinic, in Campina Grande - PB, in period from 2010 to 2012, who underwent diagnostic investigation of thyroid nodules by fine needle aspiration (FNA) and/or biopsy and who had serum TSH value before these procedures. We included patients with TSH levels between 0.5 to 5.0 mg/dl, values which are not yet well established correlation with papillary thyroid carcinoma, and exclude those with non-diagnostic sample in the analysis of FNA. After analysis of 636 nodules, there was not found a relationship between higher levels of TSH with occurrence of nodular malignant disease in the total sample. However, this relationship was significant when analyzed only females ( $p=0.03$ ). The male sample did not show the same results, possibly because it does not constitute a numerically significant sample, this fact may have influenced the total study sample. Furthermore, we found a relationship between lower levels of TSH and benign findings (Class II Bethesda) on FNA. Unable to establish a cutoff point from which we have a greater risk malignancy in patients with nodular disease, but the relationship still can not be denied. Future studies could address this point specifically.

**Keywords** : TSH, thyroid papillary carcinoma, FNA; Predictor.



# 1 INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é uma doença rara, embora seja a neoplasia endócrina mais comum. A incidência da doença, na sua forma diferenciada, aumentou 10% na última década, entretanto, o número de mortes relacionadas a ela tem diminuído. Embora seja três vezes mais frequente em mulheres, a doença afeta também homens (SBEMRP, 2012). Aproximadamente 10% da população adulta têm nódulos tireoidianos, mas, desse número, cerca de 90% são benignos. Quando malignos 65 a 80% dos casos são diagnosticados como câncer de tireoide papilífero; de 10 a 15%, são foliculares; de 5 a 10% são medulares e de 3 a 5% são diagnosticados como anaplásicos (SBEM. DCT, 2009)

Segundo Haymart (2009) o Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) pode aparecer em pacientes de qualquer idade, contudo é mais frequente entre 30 e 50 anos. Entre 1973 e 2002, houve um aumento de 2,4 vezes em câncer de tireoide e um aumento de 2,9 vezes em carcinoma papilífero de tireoide (CPT) diagnosticados nos Estados Unidos (Davies & Welch, 2006). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia estima que uma a cada mil pessoas tenha ou já teve este tipo de câncer. De acordo com Li (2011) a taxa de cura é alta, chegando a quase 100%.

Há uma série bem estabelecida de preditores de malignidade em nódulos tireoidianos, por exemplo, o encontro de lesões rígidas e fixas no exame clínico, o rápido crescimento de nódulos, rouquidão associada e disfagia ou linfadenopatia (BOELAERT *et al.*, 2009).

Para Fiore *et al.* (2009), o hormônio estimulante da tireoide (TSH) está envolvido na regulação da função da tireoide, tais como na secreção de hormônios tireoideanos, manutenção da expressão gênica tireoide-específica (diferenciação) e crescimento da glândula. Estudos experimentais e dados clínicos têm demonstrado que o TSH é o principal fator envolvido no controle da proliferação de tireócitos.

Recentemente, estudos têm sugerido que concentrações mais elevadas de TSH, mesmo dentro do intervalo normal, estão associadas com o diagnóstico de câncer de tireoide em pacientes com nódulos tireoideanos. Zafon *et al.* (2012) e Fiore & Vitti (2012) afirmam que a probabilidade de carcinoma papilífero de tireoide foi reduzida quando os níveis de TSH foram menores. Além disso, maiores níveis de TSH foram associados a estágios avançados de câncer de tireoide. Estas descobertas

sugerem que o TSH pode desempenhar um papel central no desenvolvimento e/ou progressão de carcinomas da tireoide (ZAFON *et al.*, 2012).

Atualmente não está claro se o TSH está envolvido no desenvolvimento do câncer de tireoide, na sua progressão ou em ambos. Este estudo pretende contribuir para o esclarecimento desta questão na medida em que incrementos nos níveis de TSH forem comparados com a presença ou não dos nódulos malignos.

Com base nestas observações, confirmar a relação entre os níveis séricos de TSH, o diagnóstico e a agressividade do câncer da tireoide se torna essencial para que pacientes com maiores concentrações séricas de TSH e resultados citológicos limítrofes sejam submetidos a uma investigação mais aprofundada e tratamento, quando comparados com aqueles com níveis mais baixos de TSH basal, possibilitando a esta análise bioquímica, simples e de baixo custo, servir como uma ferramenta adjuvante à PAAF em prever o risco de malignidade da doença nodular tireoideana.

## 2 OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo primordial avaliar a correlação dos níveis de TSH com o diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide numa população submetida à PAAF de nódulo tireoidiano e/ou análise histopatológica de peça cirúrgica em um centro de anatomopatologia privado, e com isso estimar se é possível a utilização desse parâmetro como preditor do surgimento deste tipo de câncer.

Como objetivos secundários, foram estabelecidos alguns pontos:

- ✓ Analisar a diferença de prevalência de carcinoma papilífero entre os dois sexos e nas diversas faixas etárias;
- ✓ Verificar se há correlação entre o aumento do TSH com as diferentes idades dos pacientes;
- ✓ Comparar os valores do TSH dos pacientes que apresentaram câncer de tireoide com aqueles que apresentaram doença nodular benigna da tireoide;
- ✓ Comparar os valores do TSH nas diferentes classes da classificação Bethesda.



### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A tireoide normal é uma glândula endócrina homogênea na qual, frequentemente, observa-se a formação de nódulos. Nódulos maiores que 1,0 cm costumam ser detectados clinicamente pela palpação (GRAF, 2004). Quando um nódulo de tireoide é descoberto, exames clínicos e de imagem, em geral, não são suficientes para caracterizar este nódulo como benigno ou maligno. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia (US) é o método de escolha para distinguir a doença benigna da maligna e, com isso, definir a conduta terapêutica (GRAF, 2004; SETH, 2010). Assim de acordo com as diretrizes da SBEM (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia), todos os nódulos tireoidianos maiores que 1,0 cm devem ser submetidos à PAAF, com exceção dos nódulos funcionantes (MAIA et al, 2007).

Um dos principais objetivos da avaliação citológica do paciente com nódulos tireoidianos é minimizar o risco de negligenciar uma neoplasia. No entanto, existem várias razões para algumas amostras não serem diagnosticadas na PAAF, incluindo material inadequado ou insuficiente, colocação incorreta da agulha, inexperiência profissional e diferentes critérios diagnósticos entre laboratórios (BOELAERT et al, 2006).

A partir das deliberações feitas em outubro de 2007 pelo *National Cancer Institute* em Bethesda, Maryland, as categorias diagnósticas para PAAF de tireoide foram definidas segundo o “Sistema de Bethesda”. Estas diretrizes além de facilitar a comunicação entre citopatologistas, cirurgiões, endocrinologistas, radiologistas e outros profissionais, auxiliam na investigação e diagnóstico das doenças de tireoide uma vez que fornecem critérios tanto de terminologia quanto de características morfológicas. Desse modo, o sistema permite o fácil acesso e compartilhamento de dados entre diferentes laboratórios em âmbito nacional e internacional (CIBAS & ALI, 2009).

Na tabela 1, observam-se as seis categorias gerais de diagnóstico citopatológico de tireoide no Sistema Bethesda. A categoria I engloba amostras que são consideradas insatisfatórias, ou seja, que não permitem uma análise adequada por apresentarem, por exemplo, excesso de sangue, problemas na fixação de lâminas ou número de células inadequado para avaliação.

A categoria II compreende os nódulos “benignos”, obtidos em 60 a 70% dos casos de PAAF de tireoide enquanto na categoria III estão os nódulos classificados como “atipias de significado indeterminado” ou “lesão folicular de significado indeterminado”. A categoria IV é composta por nódulos classificados como “neoplasia folicular” ou “suspeito para neoplasia folicular”. Já a classe V e VI, compreendem, respectivamente, nódulos “suspeito para malignidade” e “malignos”. (CIBAS & ALI,2009).

De acordo com a tabela 2, cada uma destas categorias possui um risco de câncer implícita, variando de 0% a 3% para a categoria de nódulos benignos até praticamente 100% para a categoria de nódulos malignos (CIBAS & ALI,2009).

**Tabela 1.** Sistema Bethesda – Categorias diagnósticas recomendadas

<b>Sistema Bethesda – Categorias Diagnósticas Recomendadas</b>	
<b>I. Não diagnóstico ou Insatisfatório</b>	Fluido cístico somente Espécime praticamente acelular Outros (excesso de sangue, artefatos de coagulação, etc)
<b>II. Benigno</b>	Consistente com um nódulo folicular benigno (nódulo adenomatóide, nódulo cístico, etc)
<b>III. Atipia de significado indeterminado ou Lesão Folicular de Significado Indeterminado</b>	
<b>IV. Neoplasia Folicular ou Suspeito para Neoplasia Folicular</b>	Especificar células do tipo Hürthle
<b>V. Suspeito para Malignidade</b>	Suspeito para carcinoma papilar Suspeito para carcinoma medular Suspeito para carcinoma metastático Suspeito para linfoma Outros
<b>VI. Maligno</b>	Carcinoma papilar de tireoide Carcinoma pouco diferenciado Carcinoma medular de tireoide

---

Carcinoma anaplásico indiferenciado  
 Carcinoma de células escamosas  
 Carcinoma com características mistas  
 (especificar)  
 Carcinoma metastático  
 Linfoma Não Hodgkin  
 Outros

---

**Tabela 2.** Sistema Bethesda – Risco de Malignidade e Recomendações Clínicas

<b>Categoria diagnóstica</b>	<b>Risco de malignidade (%)</b>	<b>Conduta Usual</b>
<b>Não Diagnóstico ou Insatisfatório</b>	1-4	Repetição da PAAF guiada por US
<b>Benigno</b>	0-3	Seguimento clínico
<b>Atipia de Significado Indeterminado ou Lesão folicular de significado indeterminado</b>	5-15	Repetição da PAAF
<b>Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular</b>	15-30	Lobectomia cirúrgica
<b>Suspeito para malignidade</b>	60-75	Tireoidectomia parcial/total ou lobectomia cirúrgica
<b>Maligno</b>	97-99	Tireoidectomia parcial/total

---

O principal benefício da PAAF guiada por US deve-se, em grande parte, a sua capacidade de fornecer resultados suficientes para uma interpretação confiável que poderá, por sua vez, evitar procedimento cirúrgico desnecessário (SAKORAFAS, 2010; SETH, 2010). Por outro lado, a principal limitação da PAAF é a incapacidade de

distinguir um adenoma folicular de um carcinoma folicular de tireoide, uma vez que em ambos os casos o resultado da biópsia caracteriza-se por abundantes células foliculares, microfóliculos e pouco ou nenhum coloide (Classe IV do Sistema Bethesda). Portanto, critérios citomorfológicos isolados não distinguem adenomas de carcinomas exigindo, desta maneira, a análise conjunta de fatores clínicos e ultrassonográficos e cirúrgicos. Alguns aspectos ultrassonográficos dos nódulos associados a um maior risco de malignidade os quais podem ajudar nesta diferenciação incluem: hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, halo ausente, nódulo mais alto que largo e fluxo sanguíneo intranodular aumentado (MCHENRY & PHITAYAKORN, 2011; MONTEROS et al, 2009; CAMARGO et al, 2007; RIO et al, 2011; LUPOLI et al, 2005; KIM, 2013; SETH, 2010).

Outra limitação do método são as taxas de resultados insatisfatórios ou não diagnósticos (Bethesda I). Já existem relatos de que a utilização de US na repetição da PAAF melhora estas taxas. Ademais, na literatura, poucos estudos abordam possíveis fatores de risco específicos para malignidade em casos considerados insatisfatórios na PAAF (ALEXANDER et al, 2002; KIM, 2013).

Possíveis preditores de risco de malignidade vêm sendo estudados e alguns autores propõem que fatores clínicos e bioquímicos possam servir como um complemento à PAAF, predizendo o risco de câncer. Dentre tais fatores destacam-se o sexo e a idade do paciente, o tipo de bócio e as concentrações séricas de TSH, Tireoglobulina (Tg), anticorpos anti-Tg e T4I (HAYMART et al, 2009; BOELAERT et al, 2006; RIO, et al, 2011; LEE et al, 2012; KIM et al, 2010). Estudos anteriores também avaliaram se o tamanho do nódulo pode estar associado ao aumento do risco neoplásico. No entanto, os resultados ainda são bastante controversos (SHRESTA et al, 2012; KAMRAN, 2013).

O hormônio tireo-estimulante (TSH) está envolvido na regulação funcional da tireoide promovendo a síntese e a secreção dos hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), a manutenção da expressão de genes específicos da tireoide e o crescimento da glândula. Estudos experimentais e dados clínicos têm demonstrado que a proliferação das células da tireoide é dependente do TSH e que cânceres bem diferenciados normalmente mantêm resposta ao TSH (FIORE et al, 2009; GARCÍA & SANTISTEBAN, 2007).

Alguns estudos recentes também já relataram que as concentrações séricas de TSH podem estar associadas ao risco de malignidade em nódulos de tireoide. Mesmo dentro da faixa considerada normal, valores mais elevados de TSH foram associados

a uma maior probabilidade de câncer tireoidiano (POLYZOS et al, 2008; BOELAERT, 2009; FIORE et al, 2009; BOELAERT et al, 2006; JONKLAAS et al, 2008). O TSH pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão tumoral (HAYMART et al, 2009; BOELAERT, 2009; JONKLAAS et al, 2008; JIN et al, 2010).

A relação entre TSH e o processo de oncogênese tireoidiano ainda não está claro. Assim, considera-se a hipótese de que é possível que níveis mais elevados de TSH sejam suficientes para promover o crescimento de carcinomas pré-existentes (HAYMART et al, 2008; JONKLAAS et al, 2008; KIM et al, 2013).

Estudos realizados in vitro fornecem evidências que o TSH configura-se dentro dos diversos componentes responsáveis pela complexa interação de sinais que influenciam o desenvolvimento das células tireoidianas (DERWAHL et al, 1999). O TSH modula a síntese de receptores de fator de crescimento insulina-símile (IGF), fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF), devendo assim atuar em sinergismo com o comportamento biológico das células cancerígenas (FARID & SHI, 1994; KANAMORI et al, 1989; HAUGEN et al, 1992; BELFIORE et al, 1997). Além disso, o efeito mitogênico do TSH em células da tireoide in vitro é potencializado pela insulina ou IGF-I em concentrações fisiológicas. (DUMONT et al, 1992; MILLAZO et al, 1992) .

Há evidências crescentes de que a concentração sérica do TSH é um preditor independente para o diagnóstico de carcinoma de tireoide em pacientes com doença nodular da tireoide, como demonstraram Polyzos *et al* (2008), Boelaert (2009), Li *et al* (2011) e Fiore e Vitti (2012). Além disso, Haymart *et al* (2008, 2009) evidenciou que concentrações séricas do TSH pré-operatórias são maiores em pacientes com tumores mais agressivos, sugerindo um papel potencial do mesmo na progressão do carcinoma bem diferenciado da tireoide (CDT).

Fiore *et al* (2012) realizou uma revisão bibliográfica dos artigos publicados relacionando os níveis séricos do TSH e a frequência de carcinoma diferenciado de tireoide nos pacientes com doença nodular da tireoide, concluindo que níveis elevados estão relacionados a uma maior frequência e estágio mais avançado de câncer de tireoide e que a autonomia tireoidiana e o tratamento com L-tiroxina (LT4) são fatores protetores. Fiore *et al* (2010) analisou um estudo transversal com 27.914 pacientes com doença nodular da tireoide e constatou que aqueles com bócio nodular em

tratamento com L-tiroxina, responsável pela redução dos níveis do TSH, apresentavam uma diminuição na frequência de carcinoma papilífero de tireoide.

Boelaert *et al* (2006) estudou 1500 pacientes com aumento palpável da tireoide e sem disfunção aparente desta glândula e observou que o risco de diagnóstico de malignidade aumentava significativamente quando o TSH  $>0.9$  mIU/l em comparação com aqueles com níveis mais baixos. Concluiu, então, que a concentração sérica do TSH é um fator preditor independente de malignidade em nódulos tireoideanos e que o risco de malignidade cresce proporcionalmente às concentrações séricas deste dentro da faixa de normalidade.

Haymart *et al* (2008) estudou 843 pacientes que foram submetidos a cirurgia e fizeram a dosagem do TSH sérico no pré-operatório. Foi observado que a probabilidade de malignidade era de 25% nos pacientes com TSH sérico de 0.4 a 1.39 mIU/l; de 35% para TSH de 1.4 a 4.99mIU/l e de 52% para aqueles com TSH de 5 mIU/l ou mais, concluindo que a probabilidade de câncer de tireoide aumentava com o aumento dos níveis de hormônio estimulante da tireoide. Além disso, este estudo também relacionou níveis mais altos do TSH no pré-operatório com níveis mais avançados da doença ao diagnóstico, observando valores maiores do TSH naqueles com estágio III e IV em comparação com aqueles nos estágios I e II. Fiore *et al* (2009) estudou 10178 pacientes com bócio multinodular ou nódulo tireoidiano solitário que foram submetidos à punção aspirativa por agulha fina (PAAF), comparando os resultados da citologia com o valor de hormônio estimulante da tireoide sérico. Ficou evidenciado que os valores do TSH eram mais altos nos casos em que o câncer se encontrava nos estágios III ou IV e naqueles em que havia comprometimento linfonodal. Também foi mostrado que nódulos autônomos (com TSH  $<0,4$   $\mu$ U/ml) são menos propensos a malignidade, sugerindo um importante papel do TSH no desenvolvimento do CDT.

McLeold *et al* (2013) analisou 617 pacientes com níveis séricos de TSH pré-operatórios em pacientes com Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT). A população estudada apresentou uma média geométrica de TSH mais alta em estágios avançados de CDT do que em estágios mais precoces (1.48mU/L em estágios III/IV versus 1,02mU/L em estágios I/II) e a relação persistiu mesmo com as variáveis de sexo e idade. Proporcionalmente ao exposto, pacientes com extensão tumoral extra tireóidea e metástases linfonodais também apresentaram concentrações mais altas de TSH, mostrando que esses níveis também podem ser usados como marcadores do

prognóstico da doença nodular maligna em pacientes com o diagnóstico recém-firmado.

Yang *et al* (2011) fez uma análise retrospectiva de 1685 pacientes que foram submetidos a tireoidectomia entre os anos de 2008 e 2009. Destes, 222 tinham carcinoma de tireoide. Constatou que os níveis séricos de TSH estavam intimamente relacionados com a frequência do carcinoma de tireoide, sendo a menor incidência observada no grupo com TSH  $<0,4$  e a maior incidência com níveis  $>1,344$ , sendo que há um aumento progressivo da frequência de câncer do limite inferior ao superior de normalidade. Dorange *et al* (2011) também comparou dois grupos de pacientes submetidos a tireoidectomia devido a doença nodular da tireoide, sendo um em que o resultado histológico final foi benigno e o outro maligno, mas comparou não só valores séricos do TSH como idade, gênero, etnia e história familiar de distúrbio da tireoide. Destes parâmetros, apenas a média do TSH foi significativamente diferente entre os dois grupos, sendo maior nos indivíduos com diagnóstico histológico de malignidade (1,55 mU/L vs 0,96 mU/L). Foi observado que o risco de câncer era maior quando o TSH estava no tercil superior do intervalo de normalidade.

Jonklaas *et al* (2008) analisou os níveis séricos de TSH e triiodotironina (T3) de 50 pacientes eutireoideos submetidos a tireoidectomia. Um terço dos pacientes foi diagnosticado com câncer de tireoide através do exame histopatológico e estes apresentaram a média dos níveis de tireotropina superior a daqueles que foram diagnosticados com doença benigna (1,5 mIU/L vs 1,01mIU/L). Além disso, evidenciou, pela primeira vez, que indivíduos com doença maligna da tireoide apresentam níveis séricos de T3 inferiores aos dos indivíduos com doença benigna (112,6 ng/dL vs 129,9 ng/dL).

Zafon *et al* (2012) avaliou 386 pacientes submetidos a cirurgia devido a doença nodular da tireoide. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: aqueles com doença nodular benigna da tireoide, aqueles com microcarcinomas papilíferos de tireoide ( $\leq 1$ cm) e aqueles com câncer de tireoide de tamanho maior ( $>1$ cm). Não foi observada diferença estatisticamente relevante entre o grupo de microcarcinomas e o de doença nodular benigna, mas houve diferença significativa entre aqueles com câncer de tireoide de tamanho maior comparados com os do grupo de doença nodular benigna ( $p < 0.01$ ), sugerindo que níveis mais altos de TSH promovam a ocorrência de tumores maiores.

McLeod et al (2012) realizou uma metanálise de 22 estudos, incluindo 40.929 indivíduos e 5.605 casos de câncer de tireoide, e concluiu que níveis séricos mais elevados de TSH estão associados a uma maior probabilidade de câncer de tireoide. O modelo criado nesta metanálise prediz que a chance de câncer de tireoide é 3 vezes maior em pacientes com TSH sérico de 4mU/L em comparação com pacientes com TSH de 0 mU/L. Considerando valores dentro da faixa de normalidade, o modelo prediz que a chance de câncer de tireoide dobra com TSH de 4mU/L em relação ao valor de 0,65mU/L; da faixa de normalidade para valores elevados de TSH, a chance de câncer dobra do nível de 2,2 um/L para o de 7mU/L.

Todavia, no estudo de Castro et al, o nível de TSH obtido no pré-operatório não foi relacionado como preditor de malignidade, ao contrário da reposição de hormônio tireoidiano, que foi relacionada positivamente como preditor. Neste caso, pode-se especular que o hormônio tireoidiano é utilizado em pacientes com a falência da glândula tireoide, que por sua vez está associada com o aumento sérico de TSH, configurando-se como um fator de confusão na análise (CASTRO et al, 2011).

Os resultados do estudo de GERSCHPACHER et al (2010) indicaram que, provavelmente, o TSH não está envolvido na malignização de células tireoidianas, pelo menos na população que foi estudada. No entanto, esses resultados reforçam observações anteriores (HAYMART et al, 2008), que mostraram uma tendência positiva entre concentrações de TSH e tamanho do tumor.



## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, que foi realizado na cidade de Campina Grande/PB em um laboratório de análises clínicas da rede privada. Foi analisado um banco de dados de pacientes, já pré-existente na instituição. A coleta de dados aconteceu do período de fevereiro de 2012 a março de 2013, e compreendeu os dados obtidos de pacientes no período de 2010 a 2012.

A população de estudo constituiu-se de pacientes que foram submetidos a Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) da tireoide guiada por ultrassonografia cuja análise citopatológica tenha sido realizada no referido laboratório, analisados sempre pela mesma patologista, e apresentavam valores de TSH ultrasensível prévios ao procedimento documentados. Todas as punções foram realizadas pelo mesmo profissional médico endocrinologista habilitado através da técnica convencional, auxiliado pelo mesmo médico radiologista, o qual operava a máquina de ultrassonografia. Utilizava-se uma seringa de 10ml acloplada a uma agulha de 25 X 7 ou 30 X 7. Não houve padronização do método de dosagem do TSH sérico.

Quanto aos critérios de elegibilidade, foram incluídos na pesquisa aqueles pacientes portadores de nódulos tireoidianos que foram submetidos a PAAF ou análise histopatológica, cuja amostra tenha sido analisada no laboratório particular supracitado e com valores de TSH previamente documentados. Então, a população estudada foi constituída originalmente por 768 nódulos de 687 pacientes. Deste total, 132 nódulos foram excluídos por preencherem os critérios de exclusão, que eram apresentar PAAF não diagnóstica (Bethesda I) ou valor de TSH fora da normalidade, ou seja, com níveis  $< 0,5$  ou  $> 5,0$   $\mu\text{UI/mL}$ . Após isso, restaram 636 nódulos para a análise.

Os dados foram coletados utilizando-se um formulário-padrão (Anexo 1), pré-codificado para entrada de dados em computador, que foi preenchido por meio de um banco de dados já existente no laboratório da rede privada. A coleta de dados foi realizada dependendo apenas da disponibilidade do laboratório.

Os dados foram registrados na forma de banco de dados do programa de informática SPSS Statistics para Windows®, versão 20.0, e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial uni e bivariada. Para os procedimentos descritivos, foram apresentados os dados absolutos (frequências) e relativos (percentuais), medidas de tendência central (média e mediada) e de variabilidade (desvio-padrão e interquartis).

Previamente às análises inferenciais, o banco de dados foi analisado quanto à sua normalidade. Quanto à distribuição dos dados, foi observada uma distribuição bimodal (modas = 1,00 e 2,00), corroborada pelo teste de normalidade de

Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,001$ ). Ainda que não tenha apresentado uma curva normal, optou-se por análises exploratórias com base em estatística paramétrica, considerando a ausência de *outliers* e o tamanho da amostra ( $n=636$ ), por meio dos testes: teste t de Student (comparação de médias entre dois grupos) e cálculo do coeficiente r de Pearson (correlação entre duas variáveis métricas).

Por fim, para a interpretação das informações, foi adotado um intervalo de confiança de 95% e uma significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro e aprovado, não apresentando qualquer conflito ético ou de interesses.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Em relação aos participantes, a maioria maciça era do sexo feminino (92,6%), com idade média de 51,5 anos (DP= $\pm 15,6$ ), e variabilidade dos 13 aos 90 anos de idade. Acerca dos seus níveis de TSH, verificou-se um valor médio de 1,89 (DP= $\pm 1,00$ ), variando de 0,5  $\mu\text{UI/mL}$  a 4,85  $\mu\text{UI/mL}$ .

Quanto ao resultado da PAAF, foi observada uma prevalência de 59,4% do bócio colóide, 13,2% de bócio adenomatoso, 7,6% de tireoidite linfocítica e 5,5% de carcinoma papilífero. Os demais resultados apresentaram frequência inferior a 5,0% e estão detalhados na Tabela 3.

Acerca do resultado da classificação de Bethesda, também apresentado na Tabela 3, verificou-se que 89,3% apresentaram-se como classe II, que 5,0% apresentaram-se como classe III e que 5,5% apresentaram-se como classe VI. Para a relação benignidade x malignidade, o percentual foi calculado com base no número de casos válidos (n=606), considerando-se como casos válidos aqueles com resultado da PAAF classificado como Bethesda II (benigno) ou Bethesda VI (maligno), ou que tenham resultado histopatológico confirmado o tipo de lesão. Os resultados apontaram que 93,6% apresentaram resultado benigno, ao passo que 6,4% apresentaram resultado maligno (ver Tabelas 3 e 4).

**Tabela 3.** Avaliação dos nódulos quanto aos resultados da PAAF e Bethesda.

<i>Variáveis</i>	<i>Subgrupos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Resultado da PAAF	Benigno	6	0,9
	Bócio Adenomatoso	84	13,2
	Bócio Adenomatoso + Tireoidite linfocítica	27	4,3
	Bócio Colóide	377	59,4
	Bócio colóide + Tireoidite linfocítica	26	4,1
	Carcinoma papilífero	35	5,5
	Indeterminado	1	0,2
	Lesão Folicular	30	4,7
	Suspeito de malignidade	1	0,2
	Tireoidite linfocítica	48	7,6
Bethesda	II (Benigno)	567	89,3
	III (Atipias de significado indeterminado)	32	5,0
	V (Suspeito de malignidade)	1	0,2
	VI (Maligno)	35	5,5

**Tabela 4.** Relação benignidade e malignidade avaliada por PAAF e/ou histopatológico.

<i>Variáveis</i>	<i>Subgrupos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Benignidade x malignidade	Grupo Controle: Benigno	567	93,6
	Grupo Experimental: Maligno	39	6,4

## 5.2 AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DA PRESENÇA DE CPT

Quanto à distribuição dos dados, foi observada uma distribuição bimodal (modas = 1,00 e 2,00  $\mu\text{UI/mL}$ ), corroborada pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,001$ ). Ainda que não tenha apresentado uma curva normal, optou-se por análises exploratórias com base em estatística paramétrica, considerando a ausência de *outliers* e o tamanho da amostra ( $n=636$ ). De qualquer forma, sugere-se a replicação destas análises em pesquisas futuras com dados que atendam aos pressupostos de normalidade.

Inicialmente, o nível de TSH apresentado pelos participantes foi avaliado quanto ao resultado da PAAF por meio da Análise de Variância (ANOVA). Os resultados encontrados apontaram diferenças estatisticamente significativas entre os resultados ( $p < 0,001$ ). O teste post hoc de Tukey foi realizado com o objetivo de identificar em quais grupos consistia a diferença estatística.

**Tabela 5.** Avaliação do nível de TSH em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade.

<i>Variáveis</i>	<i>Subgrupos</i>	<i>Níveis de TSH</i>	
		<i>M<math>\pm</math>DP</i>	<i>IC 95%</i>
Bethesda	II. Benigno	<b>1,85<math>\pm</math>0,99</b>	1,77-1,94
	III. Atipias de significado indeterminado	<b>2,43<math>\pm</math>1,00</b>	2,07-2,79
	VI. Maligno	1,91 $\pm$ 0,96	1,58-2,24
	F (p)	5,07 (0,007)	
Benignidade x malignidade	G. Controle: Benigno	1,85 $\pm$ 0,99	1,77-1,94
	G. Experimental: Maligno	2,02 $\pm$ 1,00	1,69-2,34
	t (p)	0,99 (0,32)	

Legenda: Letras iguais denotam diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Segundo antecipa a Tabela 5, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados da Bethesda e os níveis de TSH. O teste post hoc de Tukey indicou que os resultados benignos (classe II) apresentaram TSH mais baixo (M=1,85 µUI/mL) do que aqueles com atipias de significado indeterminado (M=2,43 µUI/mL).

Ainda segundo informações disponibilizadas na Tabela 5, para a relação “Benignidade x malignidade”, contudo, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas, segundo o teste t de Student.

Não obstante, foram realizadas análises complementares com os níveis de TSH, utilizando-se abordagem não paramétrica. Isto é, com o escopo de minimizar o impacto da média nas análises inferenciais, os valores do TSH foram recategorizados em variáveis qualitativas, por meio da divisão dos dados amostrais em três extratos proporcionais (tercis). Os valores compreendendo o intervalo de 0,5 à 1,00 µUI/mL foram classificados como o primeiro tercil (37,6%), ou seja, configurando os níveis mais baixos de TSH; de 1,01 à 2,00 µUI/mL foram classificados como o segundo tercil (34,7%), configurando-se como os níveis intermediários de TSH, ao passo que o intervalo de 2,01 até 5,00 µUI/mL foram interpretados como o terceiro tercil (27,7%), representando os valores mais elevados de TSH.

Estes dados foram comparados à classificação de Bethesda e relação benigno/maligno por meio do teste Qui-Quadrado.

**Tabela 6.** Avaliação dos níveis intervalados de TSH (tercis) em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade

Variáveis	Subgrupos	Níveis de TSH		
		1º Tercil TSH baixo f (%)	2º Tercil Intermediária rio f (%)	3º Tercil TSH + alto f (%)
Bethesda	II. Benigno	<b>223 (39,3)*</b>	191 (33,7)	153 (27,0)
	III. Atipias de sig. Indeterminado	3 (9,4)	<b>17 (53,1)*</b>	12 (37,5)
	VI. Maligno	13 (37,1)	12 (34,3)	10 (28,6)
	$\chi^2$ (p)	11,73 (0,01); V=0,09		
Benignidade x malignidade	Grupo Controle: Benigno	221 (39,0)	194 (34,2)	152 (26,8)
	Grupo Experimental: Maligno	13 (33,3)	13 (33,3)	13 (33,3)
	$\chi^2$ (p)	0,88 (0,64)		

Legenda: \*representa associação estatisticamente significativa (resíduo ajustado >2,0)

Segundo a Tabela 6, o resultado da Bethesda se mostrou estatisticamente associado aos níveis de TSH. Verificou-se uma associação entre apresentar resultado benigno (classe II) e apresentar os resultados mais baixos de TSH (1º tercil), da mesma forma que apresentar atipias de significado indeterminado e possuir os níveis intermediários de TSH (2º tercil). O coeficiente V de Cramer, em contrapartida, sugere uma associação fraca entre as variáveis. A relação benigno/maligno, por sua vez, não apresentou associações estatisticamente significativas aos níveis de TSH, conforme descrito na Tabela 6.

### 5.3 AVALIAÇÃO DO CPT EM FUNÇÃO DE VARIÁVEIS SÓCIO DEMOGRÁFICAS

A ocorrência de CPT também foi verificada em função das características sócio demográficas dos participantes, especificamente quanto ao sexo e a idade dos mesmos. Inicialmente, para o gênero dos pacientes, os dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado. Em relação ao resultado da PAAF, foi identificada uma associação estatisticamente significativa com o gênero dos participantes. Isto é, observou-se uma associação entre ser do sexo masculino e apresentar carcinoma papilífero. Com o objetivo de verificar a força desta associação, calculou-se, na sequência, o coeficiente V de Cramer, que apontou para uma associação fraca entre as variáveis ( $V=0,16$ ).

Quanto ao resultado apontado pela classificação de Bethesda, também foram observadas associações significativas. Ou seja, verificou-se uma associação entre ser do sexo masculino e apresentar um resultado maligno (classe VI), e ser do sexo feminino e apresentar um resultado benigno (classe II). O cálculo do coeficiente V de Cramer também apontou uma associação fraca entre as variáveis.

Para a relação “benigno/maligno”, foram encontrados os mesmos resultados anteriores. Ou seja, uma associação significativa entre ser do sexo masculino e possuir resultado maligno e ser do sexo feminino e apresentar resultado benigno. Os valores descritivos e inferenciais relacionados a estas informações estão apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7.** Avaliação da ocorrência de Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT) em função do sexo dos participantes

Variáveis	Subgrupos	Masculino	Feminino
		f (%)	f (%)

Bethesda	II. Benigno	36 (6,3)	<b>531(93,7)*</b>
	III. Atipias de significado indeterminado	2 (6,2)	30 (93,8)
	VI. Maligno	<b>8 (22,9)*</b>	27 (77,1)
	$\chi^2$ (p)	13,40 (0,001); V=0,14	
Benignidade x malignidade	Grupo Controle: Benigno	36 (6,3)	<b>531 (93,7)*</b>
	Grupo Experimental: Maligno	<b>9 (23,1)*</b>	30 (76,9)
	$\chi^2$ (p)	14,85 (<0,001); V=0,15	

Legenda: \* representa associação estatisticamente significativa (resíduo ajustado > 2,0).

Para a idade dos participantes, as análises foram realizadas por meio dos testes de Análise de Variância e teste t de Student. Em relação ao resultado da PAAF e Bethesda, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre a idade dos sujeitos e os diferentes diagnósticos. Contudo, para a relação “benigno x maligno” foram observadas diferenças significativas segundo critérios estatísticos. Os pacientes com resultado benigno apresentaram idade média mais elevada do que aqueles com resultados malignos (ver valores descritivos na Tabela 8).

**Tabela 8.** Avaliação da idade dos pacientes em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade

Variáveis	Subgrupos	Idade	
		M±DP	IC 95%
Bethesda	II. Benigno	51,8±15,5	50,5-53,1
	III. Atipias de significado indeterminado	51,8±17,5	45,4-58,3
	VI. Maligno	46,3±16,3	40,7-51,9
	F (p)	2,06 (0,12)	
Benignidade x malignidade	Grupo Controle	51,8±15,5	50,5-53,1
	Grupo Experimental	46,6±15,6	41,5-51,7
	t (p)	<b>2,01 (0,04)*</b>	

Legenda: \* Diferença estatisticamente significativa (p<0,05).

#### 5.4 AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DO CPT EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO E FEMININO

A relação entre CPT e TSH foi avaliada, ainda, separadamente para o gênero dos participantes. Quanto ao sexo masculino, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao analisar a classificação de Bethesda, porém foi vista uma relação estatisticamente significativa para a relação “benigno x maligno”, verificou-se que o TSH foi mais elevado nos pacientes com resultado benigno (ver tabela 9).

Quanto ao sexo feminino, em contrapartida, foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na comparação com as duas variáveis. Para o resultado fornecido pela classificação de Bethesda, foram identificadas diferenças entre os nódulos benignos (classe II) e com atipias de significado indeterminado (classe III). Os valores médios foram mais elevados nas pacientes com atipias de significado indeterminado. Da mesma forma, para a relação “benigno x maligno”, verificou-se que o TSH foi mais elevado nas pacientes com resultado maligno. Estas informações estão pormenorizadas na Tabela 9.

**Tabela 9.** Avaliação do nível de TSH em função da análise dos nódulos, especificamente quanto aos resultados da PAAF, Bethesda e da relação benignidade e malignidade em amostra masculina e amostra feminina

Variáveis	Subgrupos	TSH	
		Masculino	Feminino
		M±DP	M±DP
Bethesda	II. Benigno	1,77±1,08	<b>1,86±0,99</b>
	III. Atipias de sig.	2,00± -	<b>2,46±1,03</b>
	Indet.		
	VI. Maligno	1,18±0,51	2,12±0,97
	KW (p)	1,22 (0,30)	5,85 (0,003)
Benignidade x malignidade	Benigno	1,77±1,08	1,86±0,98
	Maligno	1,24±0,51	2,25±1,00
	U (p)	<b>2,11(0,04)</b>	<b>2,09 (0,03)</b>

Tais quais as análises realizadas com a amostra geral, foi realizada uma análise complementar não paramétrica com os dados relacionados ao TSH (por tercís). Inicialmente, estas análises seriam realizadas com a amostra masculina (n=47), contudo, não foram atendidos os critérios para uso do Qui-Quadrado, isto é, o teste qui-quadrado, para o seu uso, recomenda que não se tenha mais do que 25% das células com frequência inferior a 5 participantes. Para o resultado de Bethesda, 66,7%



das células apresentaram frequência inferior a 5, assim como ocorreu para a relação “Benigno x maligno” (50,0%). Desta forma, as análises com as variáveis qualitativas (tercis) foram realizadas somente com o sexo feminino.

Com o sexo feminino, foram identificadas associações estatisticamente significativas entre os intervalos de TSH e a classificação de Bethesda, verificou-se associação entre resultado benigno (classe II) e níveis mais baixos de TSH (1º tercil).

Para a relação benigno/maligno, não foram identificadas associações estatisticamente significativas (ver Tabela 10).

**Tabela 10.** Avaliação do nível de TSH em função da ocorrência de Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT)

Variáveis	Subgrupos	Níveis de TSH – Feminino		
		1º Tercil TSH baixo	2º Tercil Intermed iário	3º Tercil TSH + alto
		f (%)	f (%)	f (%)
Bethesda	II. Benigno	<b>207</b> <b>(39,0)*</b>	181 (34,1)	143 (26,9)
	III. Atipias de sig.	3 (10,0)	15 (50,0)	12 (40,0)
	Indeterminado			10 (37,0)
	VI. Maligno	7 (25,9)	10 (37,0)	
	$\chi^2$ (p)	12,01 (0,01); V=0,10		
Benignidade x malignidade	Grupo Controle: Benigno	205 (38,6)	184 (34,7)	142 (26,7)
	Grupo Experimental: Maligno	7 (23,3)	10 (33,3)	13 (43,3)
	$\chi^2$ (p)	4,59 (0,10)		

Legenda: \* representa associação estatisticamente significativa (resíduo ajustado > 2,0).

## 5.5 AVALIAÇÃO DO TSH EM FUNÇÃO DA IDADE DOS PARTICIPANTES

Por fim, objetivou-se avaliar a relação entre TSH e idade dos participantes. Para tanto, os dados foram analisados por meio do cálculo do coeficiente de correlação r de Pearson. Os resultados apontaram relação extremamente fraca entre a idade e os índices de TSH (ver tabela 11).

**Tabela 11.** Avaliação do TSH em função da idade dos participantes.

<i>Variável</i>	<i>P</i>	<i>p</i>	<i>Interpretação</i>
Idade	0,08	0,04	Correlação extremamente fraca entre as variáveis.

## 6 DISCUSSÃO

A princípio, foi decidido que os níveis analisados de TSH seriam justamente aqueles compreendidos dentro da faixa de normalidade, pois estudos como Haymart *et al* (2008) e McLeod *et al* (2012) mostraram que a relação entre níveis de TSH fora desta faixa e CPT já é melhor estabelecida. Já resultados envolvendo os níveis dentro da faixa de normalidade apresentavam resultados conflitantes sobre estar relacionado ou não a maior incidência de CPT.

Na amostra total não foi possível estabelecer uma relação entre níveis mais elevados de TSH, mas ainda dentro da faixa de normalidade, com a ocorrência de doença nodular maligna, assim como o estudo de Castro *et al* (2011). No entanto, ao analisarmos apenas o sexo feminino encontramos uma associação significativa ( $p=0,03$ ) entre maiores níveis de TSH e resultados malignos. Apesar dos nossos resultados, alguns estudos, como os de POLYZOS *et al*, 2008; BOELAERT, 2009; FIORE *et al*, 2009; BOELAERT *et al*, 2006; JONKLAAS *et al*, 2008 demonstram uma relação positiva entre níveis mais elevados de TSH, mesmo dentro da faixa de normalidade, e malignidade. Esta associação não foi vista no sexo masculino, que mostrou uma relação inversa à observada na amostra feminina, relação esta que não foi reproduzida em nenhum dos estudos pesquisados na revisão de literatura. Possivelmente este resultado se deu pela amostra não ser numericamente significativa neste grupo, o que pode ter influenciado de uma forma geral na análise da amostra total.

Uma possível correção poderia ser aventada ao aumentar numericamente a amostra estudada em pesquisas futuras para alcançar uma maior significância e assim obter resultados mais consistentes.

Resultados adicionais também foram mostrados em nossa análise. Dentre eles, notamos uma associação significativa entre o sexo masculino e a apresentação do CPT, em contrapartida, o sexo feminino mostrou uma ocorrência mais comum de resultados benignos, associação também mostrada por MACIEL, RMB (1992,1998); MAIA, AL (2007); PACINI *et al* (2003,2006); WARTOFSKY, L (1999) e na literatura em geral.

Notou-se também que os resultados benignos (Classe II de Bethesda) obtidos nas PAAF apresentaram resultados mais baixos quando comparados com aqueles com atipias de significado indeterminado (Classe III de Bethesda), podendo indicar uma possível relação, apesar um pouco incerta, do TSH com tumores possivelmente

malignos, visto que este último grupo pode incluir tanto nódulos malignos como benignos, apenas não diagnosticado com certeza pelo método usado.

Uma divisão dos níveis de TSH em tercís foi tentada. Esta forma de análise foi inspirada no trabalho BOELAERT, K. et al (2006), com o objetivo de estabelecer níveis de maior risco de CPT em determinada faixa de TSH. Um achado significativo nessa divisão foi o fato de encontrarmos uma associação entre valores de TSH dentro do 1º tercil e apresentar um resultado benigno na PAAF (Classe II de Bethesda), sugerindo que menores níveis de TSH tem relação inversa com o aparecimento de malignidade. Porém, não foi possível correlacionar diretamente maior risco de malignidade em nenhum dos tercís propostos.

Diante do exposto, podemos levantar alguns questionamentos. Se valores de TSH mais elevados estão associados ao CPT em indivíduos com doença nodular, não seria indicado suprimir o TSH nesses casos, visando prevenir a evolução para malignidade? Será que esta conduta seria efetiva em diminuir a incidência de CPT? Serão necessários outros estudos para que isso seja estabelecido.

## 7 CONCLUSÃO

Em nossa amostra foi evidenciada uma relação significativa entre maiores níveis de TSH e maior ocorrência de doença nodular maligna nos pacientes do sexo feminino, que constituiu a maioria maciça da população estudada. Apesar da mesma relação não se reproduzir quando analisamos somente o sexo masculino e a amostra total, não podemos negar a existência da mesma.

Além disso, foi encontrada uma associação de níveis mais baixos de TSH (1º tercil) com resultados benignos na PAAF (Classe II de Bethesda).

Um ponto de corte acima do qual o risco de doença nodular maligna estaria significativamente aumentado não foi possível ser estabelecido, mas este trabalho servirá de base para estudos futuros que venham a abordar mais especificamente este ponto.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, E.K. et al. **Assesment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules.** J Clin Endocrinol Metabol, v.87, n.11, p.4924-7, 2002

BELFIORE, A. et al. **Negative/low expression of the Met/HGFR indentifies pappilary thyroid carcinomas with risk of distant metastases,** J Clin Endocrinol Metab, n.82, p. 2322-2328, 1997.

BOELAERT, K. et al. **Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration.** Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 91, p. 4295–4301, 2006.

BOELAERT, K. **The association between serum TSH concentration and thyroid cancer.** Endocrine-Related Cancer, v. 16, n. 4, p. 1065-1072, dez. 2009.

CAMARGO, R.Y., et al. **Preoperative assesment of thyroid nodules: role of ultrassonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology.** Int J Clin Pract, v.62 n.4, p.411-8, 2007.

CASTRO, MR. et al. **Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules.** Thyroid , v. 21, n. 11, p. 1191-1198, 2011.

CIBAS, E.S; ALI, S.Z. **The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.** NCI Thyroid FNA State of Science Conference. Am J Clin Phatol, v.132 n.5, p.658-65, 2009.

DAVIES, L.; WELCH, H.G. **Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002.** JAMA, v.295, n.18, p.2164-67, 2006.

DERWAHL, M. et al. **Clinical review 101: thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors.** J. Clin Endocrinol Metab, n.84, p. 829-834, 1999.

DORANGE, A. et al. **An elevated level of TSH might be predictive of differentiated thyroid cancer.** Ann Endocrinol, Paris, v. 72, n. 6, p. 513-21, dez 2011.

DUMONT, J.E. et al. **Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors.** Physiol Rev, n.72, p.667-697, 1992.

FARID, N.R. et al. **Molecular basis of thyroid cancer.** Endocrin Rev, n.15, p.202-232, 1994

FIORE, E. et al. **Lower levels of TSH are associated to a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role.** Endocrine-Related Cancer, v. 16, n. 4, p. 1251–60, dez. 2009.

FIORE, E. et al. **L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27.914 patients.** Endocrine-Related Cancer, v. 17, p. 231-239, 2010.

FIORE, E.; VITTI, P. **Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease.** J Clin Endocrinol Metab, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278420>> . Acesso em: 26 fev. 2012.

GARCÍA-JIMENEZ, C.; SANTISTEBAN, P. **TSH signalling and câncer.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v.51, n.5, p.654-71, 2007.

GERSCHPACHER, M. et al. **Thyrotropin serum concentration in patients with papillary thyroid microcancers.** Thyroid, v. 20, n.4, p. 389-392, 2010.

GRAF, H. **Thyroid nodular disease.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v.48, n1, p93-104, 2010.

HAUGEN, D.R.F. et al. **Expression of c-erb B-2 protein in papillary thyroid carcinomas.** Br J Cancer, n. 63, p. 832-837, 1992.

HAYMART, M. R. et al. **Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension.** Clinical Endocrinology (Oxf), EUA, v. 71, n. 3, p. 434-9, set. 2009.

HAYMART, M. R. et al. **Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, n. 3, p. 809–814, mar. 2008.



JIN, J. et al. **The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease.** *Am J Surg*, v. 199, n.3, p.294-307, 2010.

JONKLAAS, J.; NSOULI-MAKTABI, H.; SOLDIN, S. J. **Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer.** *Thyroid*, v. 18, n. 9, p. 943-52, 2008.

KAMRAN, S.C. et al. **Thyroid nodule size and prediction of cancer.** *J Clin Endocrinol Metabol*, v.98, n.2, p.564-70, 2013.

KANAMORI, A. et al. **Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands.** *J. Clin Endocrinol Metab*, n.68, p.899-903, 1989.

KIM, D.W. **How to do it: ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules that commonly result in inappropriate cytology.** *Clin Imaging*, v. 37, n.1, p.1-7, 2013.

KIM, E.S. et al. **Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules.** *Thyroid*, v.20, n.8, p.885-91, 2010.

KIM, H.K. et al. **Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer.** *Clin Endocrinol (Oxf)*, v.78, n.3, p.472-7, 2013.

LEE, E.K et al. **Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules.** *J Korean Med Sci*, v.27, n.9, 1014-8, 2012.

LI, J. Z. et al. **Association between the serum TSH concentration and thyroid cancer incidence.** Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, China, v. 33, n. 12, p. 921-4, dez 2011.

LUPOLI, G.A. et al. **Current management of differentiated thyroid carcinoma.** Med Sci Monit, v.11, n.12, p. 368-73, 2005.

MACIEL, RMB. **Câncer da tireoide.** Tratado de Endocrinologia. São Paulo, Editora Roca, 1992.

MACIEL, RMB. **Carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero e folicular): diagnóstico e conduta.** Arq Brasil Endocrinol Metab, vol. 42, p. 299-305, 1998.

MAIA, AL et al. **Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.51 n.5, 2007.

MCHENRY, C.R; PHITAYAKORN, R. **Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland.** Oncologist, v.16, n.5, p. 585-93, 2011.

MCLEOD, SAD; WATTERS, KF; CARPENTER, AD et al. **Thyrotropin and Thyroid Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis.** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 97, n. 8, p. 2682-2692, 2012.

MCLEOD, D.S., COOPER, D. S., LADENSON, P. W. et al. **Prognosis of Differentiated Thyroid Cancer in Relation to Serum TSH and Thyroglobulin Antibody Status at Time of Diagnosis.** Thyroid, Sep 2013.

MILLAZO, G. et al. **Effect of TSH in human thyroid cells. Evidence for both mitogenic and antimitogenic effects.** J Cell Biochem, n.49, p.231-238, 1992.

PACINI, F et al. Tumori della Tiroide. Milano, Utalia: Mediserve, 2003.

PACINI, F et al. **European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.** Eu J Endocrinol, vol. 51, p. 867-93, 2007.

POLYZOS, S. A. et al. **Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules.** Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, v. 134, n. 9, p. 953-60, set. 2008.

RIO, A.L, et al. **Evaluation of clinical, laboratorial and ultrasonographic predicting factors of malignancy in thyroid nodules.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v.55, n.1, p. 29-37, 2011.

SAKORAFAS, G.H. **Thyroid nodules; interpretation and importance of fine-needle aspiration (FNA) for the clinician – practical considerations.** Surg Oncol,v.19 n.4, p.130-9, 2010.

SHRESTHA, M. et al. **The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution.** Thyroid, v. 22, n.12, p.1251-6, 2012

SETH, S. **Role of ultrasonography in thyroid disease.** Otolaryngol Clin North Am, v.43, n.2, p.239-55, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Distúrbios Câncer de Tireoide.** 2009. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/cancer-de-tireoide/>>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA REGIONAL PERNAMBUCO. **Saiba um pouco mais sobre o Câncer de Tireoide.** 2012. Disponível em: <<http://www.endocrinologiape.com.br/site/2012/01/saiba-um-pouco-mais-sobre-o-cancer-de-tireoide/>>. Acesso em: 14 de fevereiro de 2012.

WARTOFSKY, L. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. NJ, USA: Humana Press, 1999.

YANG, Y. et al. **A retrospective analysis of thyroid cancer in china.** Asian Pac J Cancer Prev, v. 12, n. 9, p. 2245-9, 2011.

ZAFON, C. et al. **Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas then to papillary thyroid cancers of larger size.** Journal of Thyroid Research, v. 2012, Article ID 530721, 4 pages, 2012.

## 9 ANEXOS

### ANEXO 1

#### FICHA DE COLETA DE DADOS

DATA: \_\_\_\_\_

COLETOR: \_\_\_\_\_

PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ SEXO: ( ) M ( ) F

IDADE: \_\_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_\_

RESULTADO DA PAAF: \_\_\_\_\_

RESULTADO DO HISTOPATOLÓGICO: \_\_\_\_\_